



DATOS DE PRIORIDAD		A1	PATENTE DE INVENCION	
11 NUMERO	12 FECHA			13 PAIS
21 NUMERO DE SOLICITUD 549.540/7				
22 FECHA DE PRESENTACION 3.12.1985/5				

71 SOLICITANTE(S) FARMHISPANIA, S.A.	NACIONALIDAD Española
DOMICILIO Avda. 1º de Mayo, s/nº MONTMELO (Barcelona).-	
72 INVENTOR(ES) DON ISIDRO LIÑAN CASTELLET, de nacionalidad española.-	
73 TITULAR(ES)	

11 N.º DE PUBLICACION 8609231	45 FECHA DE PUBLICACION	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
57 Inv. Cl. Int. Cl. C07C 149/273 // A61K 31/075, 31/195			
54 Título "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE N-ACETIL-3 [2-(ACETILOXI)BENZOILMERCAPTO/ALANINA".			

57 RESUMEN APORTACION VOLUNTARIA SIN VALOR JURIDICO
---

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de  
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30  
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-  
5 dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por ob-  
jeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo por  
consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, apara-  
tos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La emplitud  
de conceptos previstos como patentables, ha llevado al legis-  
10 lador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración contenida en  
dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no limitativa,  
haciéndola extensiva incluso a los descubrimientos de tipo  
científico (Artº. 47).

15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo  
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio  
legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-  
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a  
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-  
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-  
riormente conocido.

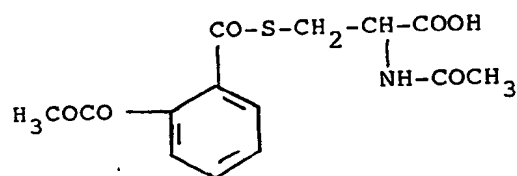
20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-  
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-  
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-  
ria, constituye una novedad industrial, con características  
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-  
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así  
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-  
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-  
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación  
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de  
30 18 de Noviembre de 1935).

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, el N-acetil-3 (2-(acetiloxi)benzoilmercapto) alanina que está dotada de una evidente actividad mucolítica, antipirética, analgésica y antiinflamatoria. Ello viene preparado por reacción de un halogenuro del ácido acetilsalicílico con N-acetilcisteína.

#### DESCRIPCION

Forman parte de la presente invención nuevos derivados de la N-acetil-cisteína, las formulaciones farmacéuticas que los contienen y el procedimiento para su preparación.

Más particularmente son objeto de la presente invención la N-acetil-3 (2-(acetiloxi)benzoilmercapto)alanina, habiendo fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de cationes metálicos no tóxicos, cuales la sal de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio y de aluminio, la sal de amonio, las sales de base orgánicas no tóxicas, cuales la triálquilamina, la procaina, la dibencilamina, la betaina, la colina, la carnitina, la N,N-dibenciletilendiamina, la glucomina, la N-metil-glucomina, la hexametilentramina, y las sales con aminoácidos cuales la arginina, la lisina, la metionina, la ornitina, la prolina y la oxiprolina.

El compuesto de fórmula (I) y sus sales están do

1       tadas de marcada actividad mucolítica, antipirética, analgésica y antiinflamatoria acompañada de bajísima toxicidad, de una óptima tolerancia local, de ausencia de fenómenos colaterales del aparato cardiovascular y de inferior actividad ulcerogenética respecto a cantidad equimolecular de  
5       ácido acetilsalicílico.

      Por tanto, constituyen un ulterior objeto de la presente invención también las formulaciones farmacéuticas a actividad mucolítica, analgésica, antipirética, antiinflamatoria conteniendo como principio activo el compuesto de  
10       fórmula (I) o sus sales, solos o mezclados entre sí.

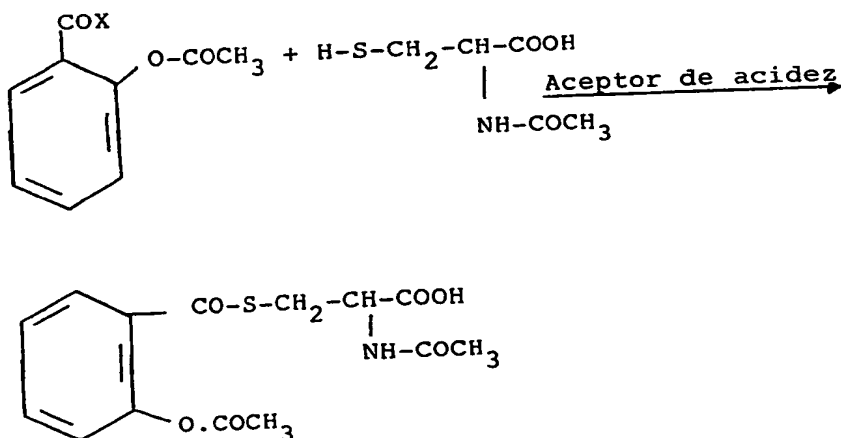
      Los nuevos compuestos que forman objeto de la presente invención pueden constituir el principio activo de formulaciones farmacéuticas que contienen también, como ingredientes, excipientes, vehiculantes y/o diluentes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser suministrados por vía  
15       oral, rectal y parenteral. Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma sólida, como cápsulas, comprimidos, grageas, supositorios y pomadas, o bien en forma líquida como soluciones extemporáneas, suspensiones extemporáneas y emulsiones extemporáneas.  
20       y emulsiones extemporáneas.

      En el tratamiento de las afecciones catarrales del árbol respiratorio no solo como coadyuvante en el tratamiento de la flogotis respiratoria complicantes de enfermedades de resfrio o de gripe, como antipiréticos, antirreumáticos y analgésicos, los compuestos que son objeto de la presente invención puede ser suministrados por vía oral, parenteral, rectal o tópica en cantidad de aproximadamente 5-200  
25       mg/Kg de competente activo al día, y preferentemente alrededor de 5-20 mg/Kg al día en dosis escalonadas, como por  
30       dor de 5-20 mg/Kg al día en dosis escalonadas, como por

ejemplo 3 o 4 veces al día. Estos son suministrados en unidades posológicas que contienen por ejemplo: 65 mg, 125 mg 250 mg 500 mg. 750 mg. o 1000 mg de compuesto activo con aptos supartes y excipientes fisiologicamente tolerables, se ha encontrado que el compuesto según la invención posee una actividad mucolítica, antipirética, antirreumática y antálgica extraordinariamente marcada y al mismo tiempo presenta una excelente estabilidad y un excelente absorbimiento y suministrado por via rectal, tópica y/o oral.

Forma ademas objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) y de sus sales, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar, en un solvente polar aprótico y en presencia de un aceptor de acidez, un halogenuro del ácido 2-(acetiloxi) benzoico con N-acetilcisteina, opcionalmente se salifica y despues se aisla el compuesto de fórmula (I), o su sal, por precipitación por solvente orgánico o por liofilización de la solución resultante.

El esquema siguiente ilustra la reacción de formación del compuesto (I):



1 y representa un átomo de halógeno; el halógeno preferido es el cloro.

El aceptor de acidez preferido es la trietilamina y el solvente preferido es el tetrahidrofurano.

5 La salificación puede ser efectuada mediante las técnicas bien conocidas.

Las características de elevada actividad y de práctica ausencia de efectos secundarios del compuesto (I) y de sus sales son aquí a continuación ilustradas; a título puramente ilustrativo y no limitativo los datos son referidos a la N-acetil (3-(acetiloxi)benzoilmercapto) alamina no salificada, que por simplificar, será aquí a partir de ahora indicada con la sigla AF/MU/03.

15 La toxicidad aguda de la AF/MU/03 ha sido estudiada en la rata de cepo Swiss, adultas machos o hembras, y en la rata de cepo Sprague-Davoley, adultos machos y hembras por vía oral y por vía subcutánea.

En cada vía de administración prevista han sido probados dosis en progresión geométrica sobre 10 animales por dosis (5 machos y 5 hembras).

Después del tratamiento los animales han sido tenidos en observación por espacio de 7 días.

25 Al final del periodo la  $DL_{50}$  y los relativos límites fiduciarios han sido calculados con el método de Litchfield y Walcoxon (Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99, 1949) y son representados en el cuadro 1.

Cuadro 1  
toxicidad aguda de AF/MU/03

Animales	Via de sumi.	Dosis mg/Kg	Nº animales	Mortali- dad	% de mor- talidad	DL <sub>50</sub> (lim.fid. 95% mg/Kg)
Rata	o.s	1800	10	0	0	4200
		2900	10	1	10	
		4100	10	5	50	
		5500	10	8	80	
	s.c	2000	10	0	0	5500
		3200	10	0	0	
		4500	10	4	40	
		6000	10	8	80	
Ratón	o.s	1800	10	0	0	4200
		2900	10	2	20	
		4100	10	4	40	
		5500	10	8	80	
	s.c	2000	10	0	0	5500
		3200	10	0	0	
		4500	10	4	40	
		6000	10	8	80	

La evolución de la toxicidad subciónica ha sido efectuada mediante una prueba conducida sobre los conejos adultos del cepo New Zeland White durante 6 semanas de tratamiento diario con dosis de fármaco de 600 mg y 800 mg por animal por via rectal.

Las condiciones de los conejos han permanecido siempre óptimas ya sea aquellos bajo control como aquellos tratados.

Los exámenes hematológicos, hematoquímicos, el examen de las orinas, el exámen anatópatológico han permane-

1 cido dentro de la norma; no se han puesto en evidencia algunas variaciones imputables al tratamiento efectuado en ambas dosificaciones.

5 No se han manifestado tampoco significativas variaciones en las condiciones ponderales ni entre los controles y ni entre los tratados (cuadro 2).

Cuadro 2

Acción del AF/MU/03 sobre el peso corporeo sobre conejos machos.

10

Semana de tratamiento	Acrecentamiento corpóreo			
	Control	500 mg	Control	800 mg
0	2020 $\pm$ 30	2000 $\pm$ 28	2100 $\pm$ 20	2080 $\pm$ 30
1	2080 $\pm$ 40	2070 $\pm$ 35	2200 $\pm$ 30	2180 $\pm$ 25
2	2210 $\pm$ 45	2230 $\pm$ 42	2250 $\pm$ 25	2300 $\pm$ 30
3	2250 $\pm$ 50	2270 $\pm$ 45	2300 $\pm$ 30	2350 $\pm$ 25
4	2300 $\pm$ 50	2280 $\pm$ 48	2350 $\pm$ 25	2370 $\pm$ 30
5	2310 $\pm$ 55	2290 $\pm$ 50	2300 $\pm$ 30	2320 $\pm$ 35
6	2380 $\pm$ 52	2400 $\pm$ 50	2380 $\pm$ 30	2410 $\pm$ 40

15

20 La toxicidad crónica ha sido estudiada en la rata y en el perro de ambos sexos, las pruebas han sido efectuadas en 60 ratas albinas (30 machos y 30 hembras) de cepo Sprague-Dawley del peso 95 $\pm$ 5 gramos y en 6 perros de raza Beagle del peso de 8,6 - 9,5 Kg.

25 El tratamiento sobre ratas ha sido efectuado durante 24 semanas, con suministro cotidiano, con grupos de control (10 machos y 10 hembras) y grupos tratados con dosis de 150 mg/kg de principio activo (10 machos y 10 hembras) y con dosis de 300 mg/kg de principio activo (10 machos y 10 hembras).

30 El suministro ha sido efectuado, por medio de sonda gástrica en suspensión al 15% y al 30% usando como ve-



1 hículo una solución de goma arábica al 2%.

Los tratamientos con perros han sido efectuados durante 16 semanas con suministro cotidiano por via oral (dosis de 1,5 gramos) y por via rectal (dosis de 0,750 gramos).

5 El suministro cotidiano de AF/MU/03 por via oral en la rata y rectal en el perro, no han inducido alguna modificación de las constantes hematológicas, hematoclínicas y urinarias y del aspecto micro y macroscópico de los principales órganos.

10 No ha sido método alguno modificación de la andadura del peso corpóreo y ninguna mortalidad.

Las dosis ensayadas, en todos los casos, son superiores a las dosis terapéuticas previstas para el hombre.

15 Ha sido evaluada tambien la toxicidad fetal en la rata y en el conejo.

La prueba de la toxicidad fetal ha sido conducida en 40 ratas de cepo Sprague-Dawley adultos, acoplados con 20 ratas macho de la misma raza, han sido suministrados por via oral 3 niveles de dosis (250 mg/Kg, 500 mg/Kg, 750 mg/Kg) de AF/MU/03 en suspensión acuosa al 5%, al 10% y al 15% por medio de sonda gástrica.

25 La prueba ha sido conducida tambien sobre 32 conejos adultos de raza Nueva Zelanda acoplados con machos adultos de la misma raza; han sido suministrados por via oral 3 niveles (300 mg/Kg, 600 mg/Kg, 750 mg/Kg) de principio activo.

El tratamiento ha sido efectuado durante el entero periodo de gravidez.

30 Las pruebas de toxicidad fetal han suministrado

1 resultados que permiten de excluir cualquier interferencia  
negativa en el proceso de gravidez y sobre los productos de  
concepción. Las dosis ensayadas son superiores a las máximas  
dosis terapéuticas previstas para el hombre.

5 Han sido efectuadas pruebas de tolerabilidad;  
en este cuadro se ha evaluado la acción de AF/MU/03 sobre el  
aparato cardiovascular mediante una prueba efectuada en 10  
conejos de raza Nueva Zelanda machos, anestesiados con ure-  
tano etílico en dosis de 2 mg/Kg i.p. e inovilizándolos, su-  
ministrando AF/MU/03 en dosis de 750 mg por vía rectal y  
10 750 mg por vía endoduodenal.

No se ha notado alguna modificación de la pre-  
sión arterial, de la amplitud y de la frecuencia del respiro  
y del trazado electrocardiográfico.

15 Siempre en el cuadro de las pruebas de tolera-  
bilidad, se ha evaluado la tolerabilidad local mediante una  
prueba efectuada sobre ocho conejos rebuscadores (4 machos  
y 4 hembras). Cotidianamente durante dos semanas, los anima-  
les han sido tratados con AF/MU/03 por vía aerosol, por medio  
20 de una máscara especial, con dosis de 500 mg/Kg. Al final  
del tratamiento los animales han sido sacrificados; con la  
lente de ampliación se ha observado la mucosa de la cavidad  
oral. De la misma zona se han efectuado también preparados  
histológicos.

25 Tanto en la observación macroscópica como micros-  
cópica, no se han relevado alteraciones de algún género im-  
putables al tratamiento.

30 Ha sido además evaluada la actividad de AF/MU/03  
La actividad antiinflamatoria de AF/MU/03  
ha sido estudiada en la nota siguiendo la metodología experimen-  
tal del edema de carragenina. A tal efecto han sido usadas

1 ratas hembras del cepo Sprague-Dawley de peso de 160-180 gramos divididos en lotes de 10 animales cada uno y tratados con dosis de 400 mg/Kg por via oral y de 400 mg/Kg por via rectal parangonados con dosis de 200 mg/Kg de ácido acetilsalicílico.

5 El tratamiento oral y rectal con 400 mg/Kg de AF/MU/03 ha resultado en grado de reducir significativamente el edema provocado por carragenina.

10 La actividad de AF/MU/03 ha resultado cuantitativamente más potente a aquella de dosis equimolecular de ácido acetilsalicílico.

15 Una prueba para evaluar la actividad antipirética de AF/MU/03 ha sido efectuada sobre 20 conejos machos de raza Nueva Zelanda divididos en 4 grupos de animales. A todos los animales ha sido provocado hipertennia, mediante suministro en la vena marginal de la oreja de 1 ml. de vacuna antipirógeno polivalente.

20 Después de 8 horas cada grupos de animales recibia por via oral o por via rectal dosis de 400 mg/Kg de producto y dosis de 200 mg de ácido acetilsalicílico.

La temperatura corpórea venía revelada despues 1/8/10/12/14 horas de la inyección. La AF/MU/03 ha demostrado actividad antipirética cuantitativamente superior a aquella de dosis equimolecular de ácido acetyl-salicílico.

25 La actividad mucolítica de AF/MU/03 ha sido evaluada produciendo en ratas de raza Sprague-Dawley macho del peso corpóreo de 300-350 g. un sufrimiento a nivel bronquial mediante inalaciones de SO<sub>2</sub>

Los animales venian divididos en 3 grupos.

30 Grupo 1: recibian solo el tratamiento intoxicante.

1 Grupo 2: recibían intoxicación por medio  $\text{SO}_2$  y  
venían tratados por vía oral con AF/MU/03  
con dosis de 50 mg/Kg.

5 Grupo 3: recibían la intoxicación por medio de  $\text{SO}_2$   
y venían tratados por vía aerosol con  
AF/MU/03 con dosis de 50 mg/Kg.

10 Luego la intoxicación efectuada durante 15 días  
sometiendo las ratas a 2 horas diarias de inhalación de  $\text{SO}_2$   
a periodo de 15 minutos, los animales eran sacrificados. Ve-  
nían efectuados sobre pulmones unidos a la tráquea: examen  
macroscópico, visualizaciones de los árboles bronquiales con  
Blu Alcian y visualización de las alteraciones broncopulmo-  
nares luego colocación con reactivo de Schipp específico para  
poner en evidencia los mucopolisacáridos.

15 Del resultado obtenido y del relativo análisis es-  
tadístico se ha constatado que AF/MU/03 tiene notable acción  
protectora con respecto a la bronquitis experimental induci-  
da en la rata mediante aerosol de  $\text{SO}_2$ : AF/MU/03 se ha rele-  
vado igualmente activo ya sea suministrado por vía oral que  
20 por medio de aerosol.

Las mismas pruebas se han efectuado produciendo una  
bronquitis experimental en cavia para inhalación de ácido  
cítrico.

25 Asimismo, en este caso AF/MU/03 ha demostrado una  
acción protectora ya sea suministrada por vía oral tanto que  
aerosólica.

30 Una prueba de farmacocinética ha sido efectuada en  
10 conejos machos de cepo Nueva Zelanda y de peso medio de  
3,4 Kg, que fueron sometidos a tratamiento oral y rectal con  
AF/MU/03 a dosis de 500 mg.

1 El estudio conducido sobre la salicemia demuestra  
que los niveles séricos máximos son alcanzados a la sexta ho-  
ra del tratamiento independientemente de la via de suminis-  
tro; los calores elevados son ya presentes despues de 1 hora  
5 de la introducción de AF/MU/03 y disminuyen lentamente hasta  
la desaparición, que se manifiesta dentro de las 48 horas.

El procedimiento de preparación de algunos compues-  
tos que forman el objeto de la presente invención es descrito  
en los ejemplos siguientes que tienen caracter puramenteilus-  
trativo y no limitativo de la presente invención.

10 La estructura de todos los compuestos descritos  
ha sido confirmada con los datos analíticos y espectrofoto-  
métricos.

Ejemplo

15 N-acetil-3(2-(acetiloxi)benzoilmercaptop)alanina

(I)

20 En un balón anhidrificado con 200 ml, provisto  
de agitador y embudo cargador, se transfieren 80 ml de te-  
trahidrofurano anhidro; bajo agitación se agregan 16,3 gramos  
de N-acetilcisteina y 20,2 gramos de tricetilamina.

Se agita hasta solución limpia, despues se agre-  
gan lentamente, manteniendo la temperatura entre 25º y 28º C,  
gramos 19,86 de 2-(acetiloxi)benzoilcloruro.

25 Se mantiene bajo agitación por 1 hora despues del  
final del agregado del cloruro.

Se filtra y se centrifuga el filtrado en pequeño  
volumen; se recoge el residuo con 100 ml de agua y se acidi-  
fica hasta un pH 2,0.

30 Se extrae en 2 veces a porciones de 100 ml de  
acetato de etilo; los extractos reunidos vienen lavados con

1 agua, anhidrizados en sulfato de sódio anhidro y llevado a seco. Se obtiene un aceite que se disuelve con 50 ml de acetato de etil en caliente. Se enfria y se agregan lentamente bajo agitación, 100 ml de éter de petróleo.

5 Se deja en reposo en frío y luego se filtra; se obtienen gramos 30,34 (rendimiento 93%) de N-acetil-3(2-(acetiloxi) benzoilmercapto)alanina (título  $\geq$  99%) (sistema eluyente tolueno-acetato de etil 90-10) que al examen cromatográfico resulte casi unitario.

10 Se pueden notar como impurezas

ácido acetyl salicílico 0,5 %

ácido salicílico 0,3 %

N-acetil-3(2-(oxi)benzoilmercapto)alanina 0,5 %

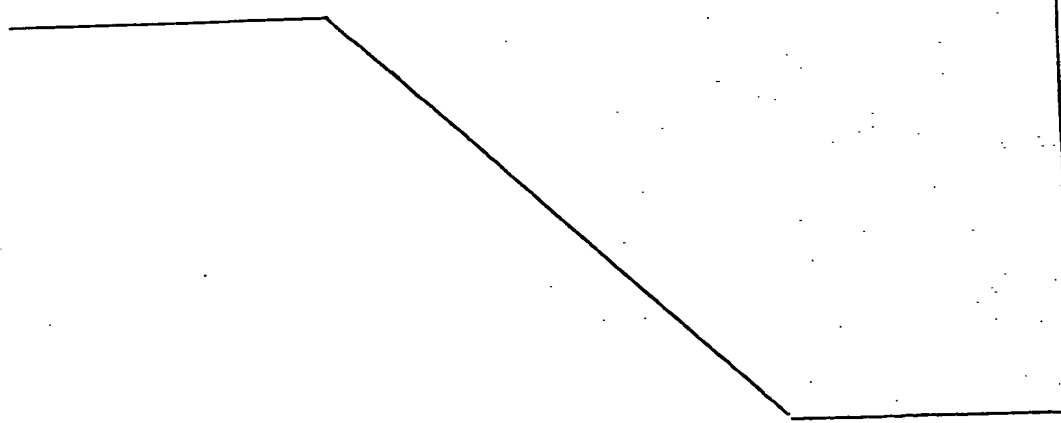
Análisis elemental	C	H	N	S
- Teórico	51,53%	4,63%	4,29%	9,82%
- Hallado	52%	4,7%	4,28%	9,85%

15 Aunque la invención haya sido descrita en detalles y con referencias a específicas formas de realización, es evidente para el técnico de profesión que algunas modificaciones pueden ser efectuadas sin salirse del espíritu y del ámbito de la presente invención.

20

25

30



1                   Hecha la descripción a que se refiere la memoria  
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de  
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,  
5                   que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre en  
los principios fundamentales de la idea, que son en esencia  
los que quedan refejados en los párrafos de la descripción  
hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente sobre  
Propiedad Industrial, establece como no patentables, en su  
10                   apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones, pro-  
porciones y materias de un objeto ya patentado" fijando así  
el criterio del legislador en el sentido de que patentada  
una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica e in-  
dustrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a pretex-  
to de haber introducido ligeras modificaciones, presentarla  
15                   como nueva y propia.

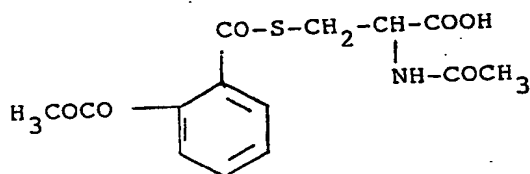
                 Este principio, en cuanto al alcance de la protec-  
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado  
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre ellas,  
20                   como más terminantes, en las de fechas 16 de Octubre de 1954,  
23 de Enero de 1959, 20 de Marzo de 1964 y otras.

                 Establecido el concepto expresado, en cuanto a la  
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-  
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuerdo  
con lo que se establece en el último párrafo del apartado  
25                   tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así las no-  
vedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

                 En resumen, el privilegio de explotación exclusi-  
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-  
30                   guientes:

1a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL N-ACETIL-3  
[ 2-(ACETILOXI)BENZOILMERCAPTO ] ALANINA", de fórmula I



y de sus sales, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar en un solvente polar aprótico y en presencia de un aceptor de acidez, un halogenuro del ácido 2-(acetiloxi) benzoico con N-acetilcisteína, salificando optativamente y aislando el compuesto por precipitación por un solvente orgánico o por liofilización de la solución resultante.

2a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL N-ACETIL-3  
[ 2-(ACETILOXI)BENZOILMERCAPTO ] ALANINA", según reivindicación anterior, caracterizado porque dicho halogenuro del ácido acetilsalicílico es el cloruro del ácido 2-(acetiloxi) benzoico.

3a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL N-ACETIL-3  
[ 2-(ACETILOXI)BENZOILMERCAPTO ] ALANINA", según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho aceptor de acidez es la trietilamina.

4a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL N-ACETIL-3  
[ 2-(ACETILOXI)BENZOILMERCAPTO ] ALANINA", según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho solvente polar aprótico es el tetrahidrofurano.

5a.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL N-ACETIL-3 [ 2-(ACETILOXI) BENZOILMERCAPTO ] ALANINA".



1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente memoria descriptiva que consta de diecisiete  
páginas mecanografiadas.

5                    Madrid, 3 Diciembre 1985

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**